

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
27. Mai 2004 (27.05.2004)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2004/043474 A2

(51) Internationale Patentklassifikation⁷: **A61K 33/00**

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2003/012532

(22) Internationales Anmeldedatum:
10. November 2003 (10.11.2003)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 53 634.1 13. November 2002 (13.11.2002) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): **BIOTRONIK GMBH & CO. KG** [DE/DE]; Woer-
mannke 1, 12359 Berlin (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **HARDER, Claus**
[DE/DE]; Kirchenweg 9, 91080 Uttenreuth (DE).
HEUBLEIN, Bernd [DE/DE]; Albrechtstrasse 2, 30627
Hannover (DE).

(74) Anwalt: **EISENFÜHR, SPEISER & PARTNER**; Anna-
Louisa-Karsch-Str. 2, 10178 Berlin (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN,
MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

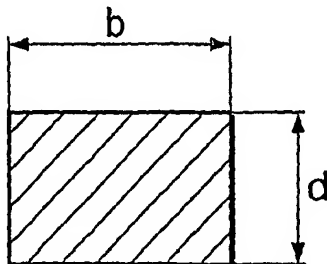
Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Ab-
kürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Co-
des and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der
PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: USE OF ONE OR MORE ELEMENTS FROM THE GROUP CONTAINING YTTRIUM, NEODYMIUM AND ZIR-
CONIUM AND PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS CONTAINING SAID ELEMENTS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG EINES ODER MEHRERER DER ELEMENTE AUS DER GRUPPE YTTRIUM, NEODYM
UND ZIRCONIUM, PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN, DIE DIESE ELEMENTE ENTHALTEN



(57) Abstract: The invention relates to the medical use of one or more elements
from the group containing yttrium, neodymium and zirconium, to pharmaceutical
formulations containing said elements, in addition to implants, which are composed
at least partially of said formulations. A formulation containing one or more of said
elements has been shown to inhibit the proliferation of human smooth muscle cells.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft die medizinische Verwendung ei-
nes oder mehrerer der Elemente aus der Gruppe Yttrium, Neodym und Zirkonium,
pharmazeutische Formulierungen, die diese Elemente enthalten, sowie Implantate,
die zumindest bereichsweise aus diesen Formulierungen aufgebaut sind. Es hat sich
u. a. gezeigt, dass eine eines oder mehrerer der Elemente enthaltende Formulierung
eine die Proliferation von humanen glatten Muskelzellen hemmende Wirkung hat.

Verwendung eines oder mehrerer der Elemente aus der Gruppe Yttrium, Neodym und Zirkonium, pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Elemente enthalten

Die Erfindung betrifft die medizinische Verwendung eines oder mehrerer der Elemente aus der Gruppe Yttrium, Neodym und Zirkonium, pharmazeutische Formulierungen, die diese Elemente enthalten, sowie Implantate, die zumindest bereichsweise aus diesen Formulierungen aufgebaut sind.

- 5 Unter Entzündung wird die vom Bindegewebe und den Blutgefäßen getragene Reaktion des Organismus auf einen äußeren oder innerlich ausgelösten Entzündungsreiz mit dem Zweck, diesen zu beseitigen oder zu inaktivieren und die reizbedingte Gewebsschädigung zu reparieren verstanden. Auslösend wirken mechanische Reize (Fremdkörper, Druck, Verletzung) und andere physikalische Faktoren (ionisierende Strahlen, UV-Licht, Wärme, Kälte), chemische Stoffe (Laugen, Säuren, Schwermetalle, bakterielle Toxine, Allergene und Immunkomplexe) sowie Erreger (Mikroorganismen, Würmer, Insekten) beziehungs-
10 weise krankhafte Stoffwechselprodukte (entgleiste Enzyme, bösartige Tumore). Die durch die genannten auslösenden Faktoren komplexen mikrobiologischen Prozesse gehen in der Regel mit der Freisetzung sogenannter Wachstumsfaktoren wie FGF, PDGF und EGF

einher, die die Proliferation, das heißt die Vermehrung von Gewebe durch Wucherung oder Sprossung, anregen.

Unter bestimmten medizinischen Indikationen sollte die Proliferation allerdings zumindest temporär gehemmt werden. Um der reproduktiven Aktivität der Zellen oder Organismen entgegenzuwirken ist es beispielsweise bekannt Mitosegifte, ionisierende Strahlen oder
5 Interferone zur Virenbekämpfung einzusetzen.

Besondere Anforderungen bestehen bei der Behandlung von koronaren Herzerkrankungen. Koronare Herzerkrankungen, insbesondere akute Myokardinfarkte, stellen in Westeuropa und Nordamerika eine der häufigsten Todesursachen dar. In mehr als 80% der
10 Fälle ist die Ursache des Myokardinfarktes der thrombotische Verschluss einer Koronararterie durch Ruptur einer atheromatösen Plaque bei vorbestehender stenosierender Atheromatose. Entscheidende Faktoren für die Langzeitprognose nach akutem Myokardinfarkt sind:

- eine effektive und langanhaltende Wiedereröffnung der Infarktarterie,
- 15 - die Dauer des thrombotischen Gefäßverschlusses,
- die Verhinderung eines größeren Myokardverlustes und eines ventrikulären Remodeling,
- die Beherrschung rhythmogener Komplikationen.

Die genannten Faktoren bestimmen nicht nur die kardiovaskuläre Mortalität, sondern auch
20 die Lebensqualität nach dem Infarkt.

Seit mehr als zwanzig Jahren sind nicht-operative Methoden zur Stenose-Behandlung etabliert, bei denen u.a. durch Ballondilatation (PTCA Perkutane Transluminale Coronare Angioplastie) das verengte oder verschlossene Blutgefäß wieder aufgeweitet wird. Dieses Vorgehen hat sich insbesondere bei der Therapie des akuten Myokardinfarktes bewährt.
25 Mit dem Aufweiten des Blutgefäßes entstehen allerdings kleinste Verletzungen, Einrisse, Dissektionen in der Gefäßwand, die zwar häufig problemlos verheilen, jedoch in etwa einem Drittel der Fälle durch das ausgelöste Zellwachstum zu Wucherungen führen (Prolife-

ration), die letztendlich zu einer erneuten Gefäßverengung (Restenose) führen. Die Aufweitung beseitigt auch nicht die Ursachen der Stenose, also die molekulopathologischen Veränderungen in der Gefäßwand. Eine weitere Ursache der Restenose ist die Elastizität des gedehnten Blutgefäßes. Nach dem Entfernen des Ballons zieht sich das Blutgefäß
5 übermäßig zusammen, so dass der Gefäßquerschnitt verringert wird (Obstruktion, sogenanntes negatives remodeling). Letzterer Effekt kann nur durch Platzierung eines Stents vermieden werden.

In der interventionellen Therapie der stabilen und instabilen Angina pectoris bei koronarer Herzkrankheit, hat die Einführung der Stents zu einer deutlichen Reduktion der Rate an
10 Restenosen und damit zu besseren Langzeitergebnissen geführt. Dies gilt sowohl für die primäre als auch die Rezidivstenose. Ursächlich für den Nutzen der Stent-Implantation ist der höhere primäre Lumengewinn.

Durch den Einsatz von Stents kann zwar ein optimaler Gefäßquerschnitt erreicht werden, allerdings führt der Einsatz von Stents ebenfalls zu kleinsten Verletzungen, die die Prolife-
15 ration induzieren können und damit letztendlich eine Restenose auslösen können. Weiterhin initiiert die Anwesenheit eines derartigen Fremdkörpers eine Kaskade von zellulären molekularen Prozessen, die zu einem allmählichen Zuwachsen des Stents führen können.

Mittlerweile bestehen umfangreiche Erkenntnisse zum zellbiologischen Mechanismus und
20 zu den auslösenden Faktoren der Stenose und Restenose. Die Restenose entsteht – wie bereits erläutert – als Reaktion der Gefäßwand auf die lokale Verletzung infolge der Dehnung des atherosklerotischen Plaques. Über komplexe Wirkmechanismen wird die lumengerichtete Migration und Proliferation der glatten Muskelzellen der Media und der Adventitia induziert (neointimale Hyperplasie). Unter Einfluss verschiedener Wachstumsfaktoren
25 produzieren die glatten Muskelzellen eine Deckschicht aus neointimalen Glattmuskelzellen und Matrixproteinen (Elastin, Kollagen, Proteoglykane), deren ungesteuertes Wachstum allmählich zu einer Einengung des Lumens führen kann. Systemische medikamentöse Therapieeinsätze sehen u.a. die orale Verabreichung von Calcium-Antagonisten, ACE-Hemmern, Antikoagulantien, Antiaggregantien, Fischölen, antiproliferativen Substanzen,
30 antiinflammatorischen Substanzen und Serotonin-Antagonisten vor, signifikante Reduktionen der Restenosearten wurden auf diesem Wege bisher jedoch nicht erreicht. Eine

mögliche Erklärung für die enttäuschenden Ergebnisse aller bisherigen Versuche systemischer Applikation verschiedenster Substanzen ist darin zu sehen, dass eine systemische Applikation die Substanz nicht in ausreichender Konzentration an die Stelle der Gefäßverletzung bringen kann.

- 5 Seit einigen Jahren versucht man die Restenosegefahr bei der Implantation von Stents durch Aufbringung spezieller Beschichtungssysteme zu mindern. Teilweise dienen die Beschichtungssysteme als Träger, in die ein oder mehrere pharmakologisch wirksame Substanzen eingebettet sind (Local Drug Delivery, LDD). Durch die lokale Applikation kann ein höherer Gewebsspiegel erreicht werden, wobei die systemische Substanzabgabe gering bleibt und damit die systemische Toxizität verringert wird. Die Beschichtungssysteme bedecken in der Regel zumindest eine der Gefäßwand zugewandte Umlaufwandung des endovaskulären Implantates. Als Wirkstoffe oder Wirkstoffkombinationen für LDD-Systeme wurden bisher zahlreiche Präparate vorgeschlagen, z. B. Paclitaxel, Actinomycin, Sirolimus, Tacrolimus, Everolimus und Dexamethason.
- 10
- 15 Der Träger derartiger Beschichtungssysteme besteht aus einem biokompatiblen Material, welches entweder natürlichen Ursprungs ist oder auf synthetischem Wege gewonnen werden kann. Eine besonders gute Verträglichkeit und die Möglichkeit, die Elutionscharakteristik des eingebetteten Arzneistoffs zu beeinflussen bieten biodegradierbare Beschichtungsmaterialien. Beispiele für die Verwendung biodegradierbarer Polymere sind
- 20 Cellulose, Kollagen, Albumin, Casein, Polysaccharide (PSAC), Polylactid (PLA), Poly-L-lactid (PLLA), Polyglykol (PGA), Poly-D,L-lactid-co-glycolid (PDLLA/PGA), Polyhydroxybuttersäure (PHB), Polyhydroxyvaleriansäure (PHV), Polyalkylcarbonate, Polyorthoester, Polyethylenterephthalat (PET), Polymalonsäure (PML), Polyanhydride, Polyphosphazene, Polyaminosäuren und deren Copolymere sowie Hyaluronsäure und seine Derivate.
- 25
- 30 Derzeit werden 80% aller Stents aus medizinischem Stahl (316L) hergestellt. Im Laufe der Zeit zeigte sich allerdings, dass das eingesetzte Material zwar biokompatibel, aber über mittlere und lange Zeiträume teils eine Thrombosebildung und teils eine Adhäsion von Biomolekülen an ihrer Oberfläche förderten. Eine weitere Einschränkung der Biokompatibilität permanenter Stents ist die dauerhafte mechanische Reizung der Gefäßwand. Ein Ansatzpunkt zur Lösung dieser Problematik sind Stents aus einem biodegradierbaren Material. Unter Biodegradation werden hydrolytische, enzymatische und andere stoffwechselbedingte Abbauprozesse im lebendem Organismus verstanden, die zu einer all-

mählichen Auflösung zumindest großer Teile des Implantats führen. Synonym wird häufig der Begriff Biokorrosion verwendet. Der Begriff Bioresorption umfasst zusätzlich die anschließende Resorption der Abbauprodukte. So wurden beispielsweise eine Vielzahl von Kunststoffmaterialien als Stentwerkstoff vorgeschlagen, die zwar ein gutes Degradationsverhalten zeigten, jedoch aufgrund ihrer mechanischen Eigenschaften allenfalls eingeschränkt für die medizinische Applikation nutzbar sind und - so zumindest bei synthetischen Polymeren auf Basis von PU- und LDA-Derivaten - zudem starke inflammatorischer Reaktion hervorrufen und die Neointimaproliferation stimulieren.

Zur Überwindung vorgenannten Nachteils wird neuerdings der Einsatz spezieller biodegradierbarer Metalllegierungen vorgeschlagen, wie sie insbesondere in der DE 197 31 021 und DE 199 45 049 beschrieben werden. Die Metalllegierungen umfassen spezielle biodegradierbare Eisen-, Wolfram- und Magnesiumlegierungen.

Aus der US 6,264,595 ist ein Stent bekannt, der u.a. radioaktive Yttriumisotope enthalten kann, wobei die beim Zerfall der Isotope freigesetzte Strahlung die Restenose nach Stentimplantation verhindern soll. Die US 4,610,241 beschreibt ein Verfahren zur Behandlung von Atherosklerose mit ferro-, dia- oder paramagnetischen Partikeln, die nach Verbringung an den Ort der Läsion durch alternierende elektromagnetische Felder aufgeheizt werden. Die Partikel sollen u.a. bestimmte Yttriumsalze umfassen.

Zirkonium ist Bestandteil zahlreicher keramischer Biomaterialien. Bisherige in vivo und in vitro Untersuchungen an speziellen zirkoniumhaltigen Keramiken liefern keine Hinweise auf eine pharmakologische Wirkung in Zusammenhang mit glatten humanen Muskelzellen (Piconi, C, Maccauro G., (1999) *Biomaterials* 20, 1-25).

Der vorliegenden Erfindung liegt u.a. die Aufgabe zugrunde die Proliferation von humanen glatten Muskelzellen hemmende Mittel und pharmazeutische Formulierungen bereit zu stellen, die sich insbesondere für den Einsatz in endovaskuläre Implantate wie Stents eignen.

Gemäß einem ersten Aspekt der Erfindung wird die gestellte Aufgabe gelöst durch Verwendung eines oder mehrerer der Elemente aus der Gruppe Yttrium (Y), Neodym (Nd),

oder Zirkonium (Zr) zur Herstellung einer die Proliferation von humanen glatten Muskelzellen hemmenden pharmazeutischen Formulierung.

Es hat sich nun überraschenderweise gezeigt, dass die Proliferation von humanen glatten Muskelzellen, insbesondere arteriellen Muskelzellen, in Gegenwart von Yttrium, Neodym und/oder Zirkonium deutlich gehemmt wird. Insbesondere kann durch Einsatz dieser Elemente die neointimale Hyperplasie nach Ballondilatation vermindert oder gar gänzlich verhindert werden. Besondere geeignet erscheint die Verwendung eines oder mehrerer der Elemente aus der Gruppe Yttrium, Neodym, oder Zirkonium zur Behandlung sklerotischer, vorzugsweise atherosklerotischer Läsionen. Bei den die Restenose begründenden pathophysiologischen Prozessen spielt die Proliferation von zuvor aus der Media migrierten glatten Muskelzellen eine entscheidende Rolle. Eine Hemmung des Zellwachstums über einen bestimmten Zeitraum bis die das Wachstum stimulierenden Faktoren größtenteils oder vollständig abgebaut sind kann daher einer Restenose wirksam vorbeugen. Die Elemente Yttrium, Neodym und/oder Zirkonium eignen sich somit insbesondere zur Restenoseprophylaxe nach Stentimplantation. Die Gründe für die überraschende pharmazeutische Wirkung der Elemente Yttrium, Zirkonium und/oder Neodym auf humane arterielle glatte Muskelzellen sind noch nicht gänzlich geklärt. Vermutlich spielen die im Zellmedium unter Anteilnahme der Metalle stattfindenden Redoxprozesse eine wesentliche Rolle.

Bisherige in vivo und in vitro Untersuchungen an Säugetieren und Fischen hinsichtlich der toxischen und möglicherweise pharmazeutischen Wirkung von Yttriumtrichlorid (YCl_3) liefern keine Hinweise auf die besondere pharmazeutische Wirkung von Yttrium auf arterielle humane glatte Muskelzellen.

- Bei intravenöser Gabe von $1\text{mg YCl}_3/107\text{g-Ratte}$ wurde im Blutplasma 20 Stunden nach Zugabe eine Erhöhung der Aspartat- und Glutamat-Pyruvat-Transaminase Aktivität gemessen, welches auf eine Leber-Schädigung hinweist (Hirano, S., Kodama, N., Shibata, K., and Suzuki, K. T. (1993) *Toxicol Appl Pharmacol* 121(2), 224-232).
- Intratracheal appliziertes YCl_3 führt zu einer Aktivierung der Immunantwort in der Lunge (Hirano, S., Kodama, N., Shibata, K., and Suzuki, K. T. (1990) *Toxicol Appl Pharmacol* 104(2), 301-311) und zu einem Anstieg inflammatorischer Marker

(β -Glucuronidase, Lactat-Dehydrogenase (LDH) und Alkalische Phosphatase) im bronchoalveolar lavage fluid (BALF) (Suzuki, K. T., Kobayashi, E., Ito, Y., Ozawa, H., and Suzuki, E. (1992) *Toxicology* 76(2), 141-152; Marubashi, K., Hirano, S., and Suzuki, K. T. (1998) *Toxicol Lett* 99(1), 43-51).

- 5 • Eine Konzentration von 15 μ M YCl₃ im Wasser führt zu einer Senkung der Superoxid-Dismutase-Aktivität in der Goldfisch-Leber, während die Catalase-Aktivität nur geringfügig beeinträchtigt wird (Chen, Y., Cao, X. D., Lu, Y., and Wang, X. R. (2000) *Bull Environ Contam Toxicol* 65(3), 357-365).
- 10 • Mit der „isolierten Organ Technik“ wurde gezeigt, dass YCl₃ die Amplitude der peristaltischen Aktivität des Ratten-Darms senkt (Cunat, L., Membre, H., Marchal, L., Chaussidon, M., and Burnel, D. (1998) *Biol Trace Elem Res* 64(1-3), 43-59).
- In vitro wurde eine genotoxische Wirkung von YCl₃ auf humane Lymphozyten nachgewiesen (Yang, H., Ji, Q., and Zhang, X. (1998) *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 32(3), 156-158).
- 15 • YCl₃ blockiert Ca²⁺-Kanäle *in vitro* (Beedle, A. M., Hamid, J., and Zamponi, G. W. (2002) *J Membr Biol* 187(3), 225-238; Mlinar, B., and Enyeart, J. J. (1993) *J Physiol* 469, 639-652).

Weiterhin gibt es Studien über den Einfluss von Yttrium auf die Proliferation von Bakterien. Untersucht wurden *Tetrahymena shanghaiensis* (Wang, Y., Zhang, M., and Wang, X. 20 (2000) *Biol Trace Elem Res* 75(1-3), 265-275), *Klebsiella pneumoniae* Stamm 204 und K9 (Aleksakhina, N. N., Miriasova, L. V., and Basnak'ian, I. A. (2002) *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol* (6), 13-18) sowie *Pseudomonas fluorescens* (Appanna, V. D., Hamel, R. D., Pankar, E., and Puiseux-Dao, S. (2001) *Microbios* 106(413), 19-29). Dabei zeigte sich eine erhöhte Proliferation für *T. shanghaiensis* und *P. fluorescens* bei niedrigen Yttrium- 25 Konzentrationen und eine antiproliferative Wirkung bei hohen Konzentrationen. Für *K. pneumoniae* wurde eine vergleichsweise hohe Konzentration (142mM Y(OH)₃) getestet, die zu einer erhöhten Proliferation führte.

Ein zweiter Aspekt der Erfindung betrifft pharmazeutische Formulierungen, die eines oder mehrere der Elemente aus der Gruppe Yttrium, Neodym oder Zirkonium enthalten.

Eine vorteilhafte Anpassung der pharmazeutischen Formulierung besteht darin, dass die Formulierung einen zumindest weitestgehend biodegradierbaren Träger umfasst, der in vivo mit einem vorbestimmten Degradationsverhalten abgebaut wird. Unter dem Begriff „Degradationsverhalten“ wird der über die Zeit durch chemische, thermische, oxidative, mechanische oder biologische Prozesse stattfindende Abbau des Trägers im lebenden Organismus verstanden. Dieser Aspekt der Erfindung hat insbesondere dann Bedeutung, wenn die Formulierung für die intravaskuläre Freisetzung nach Implantation in ein vaskuläres Gefäß anzupassen ist. Insbesondere soll eine lokale Applikation der Wirkstoffe im Bereich der zu behandelnden Läsion erfolgen. Derartige Ansätze lassen sich unter dem Begriff 'local drug delivery' (LDD) zusammenfassen.

Nach einer bevorzugten Variante ist der biodegradierbare Träger eine Legierung, insbesondere eine Magnesium-, Eisen- oder Wolframlegierung. Derartige Metalllegierungen sind beispielsweise aus der DE 197 31 021 und DE 199 45 049 bekannt. Eine weitere, besonders geeignete Formulierung auf Basis einer Magnesiumlegierung hat folgende Zusammensetzung:

Magnesium: > 90 %

Yttrium: 3,7 % bis 5,5 %

Seltene Erden (ohne Yttrium): 1,5 % bis 4,4 %

Rest: < 1%.

Vorzugsweise umfasst die Formulierung ferner eine Magnesiumlegierung mit einem Gehalt von Yttrium im Bereich von 3,7 bis 5,5 Gew.%, einem Gehalt von Neodym im Bereich von 1,8 bis 2,7 Gew.% und einem Gehalt von Zirkonium im Bereich von 0,2 bis 1,2 Gew.%. Besonders bevorzugt entspricht die Formulierung der kommerziell erhältlichen Magnesiumlegierung WE43 (W-25 EP 5M). Die vorgenannten Materialien und Angaben zur Zusammensetzung zeichnen sich durch ihre gute Verarbeitbarkeit und günstiges Freisetzungsverhalten für Yttrium, Neodym und Zirkonium beim in vivo-Abbau des Trägers aus. Aus der Literatur ist u.a. eine Studie zum Degradationsverhalten einer Magnesiumlegierung unter physiologischen Bedingungen bekannt, die Hinweise dazu liefert, welche

Faktoren und Maßnahmen bei der Optimierung der Wirkstofffreisetzung zu beachten sind (Levesque, J., Dube, D., Fiset M. and Mantovani, D. (2003) *Material Science Forum Vols.* 426-432, pp. 225-238).

5 Nach einer weiteren Variante der erfindungsgemäßen Formulierung ist der Träger ein biodegradierbares Polymer und eines oder mehrere der Elemente aus der Gruppe Yttrium, Neodym oder Zirkonium wird in Form von Pulvern oder Mikropartikeln in das Polymer eingebettet. Durch den allmählichen Abbau des Polymers in vivo wird das Pulver beziehungsweise die Mikropartikel langsam freigesetzt und können nach Bioresorption ihre pharmakologische Wirkung entfalten. Der polymere Träger kann insbesondere Hyaluronsäure, Poly-L-Lactid oder ein Derivat der Polymere sein.
10

Weiterhin ist bevorzugt, wenn die Formulierung Yttrium in einem Mengenanteil von 0,1 bis 10 Gew.%, Neodym in einem Mengenanteil von 0,1 bis 5 Gew.% und/oder Zirkonium in einem Mengenanteil von 0,1 bis 3 Gew.%, jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, enthält.

15 Aus den Zellkulturversuchen ist bekannt, dass die Elemente der Gruppe Yttrium, Neodym und Zirkonium in bestimmten Konzentrationsbereichen ein antiproliferatives Verhalten auf arterielle humane glatte Muskelzellen zeigen. Die erfindungsgemäße Formulierung wird daher, sofern sie Yttrium enthält, derart angepasst, dass eine Yttriumkonzentration im Bereich der zu behandelnden humanen glatten Muskelzellen zwischen 200 μ M bis 2 mM, insbesondere zwischen 800 bis 1 mM, liegt. Enthält die Zusammensetzung Neodym, so
20 wird die Formulierung vorzugsweise derart angepasst, dass eine Neodymkonzentration im Bereich der zu behandelnden humanen glatten Muskelzellen zwischen 600 μ M bis 2 mM, insbesondere zwischen 800 μ M bis 1 mM liegt. Ist Zirkonium Bestandteil der Formulierung, so ist vorzugsweise eine Zirkoniumkonzentration im Bereich der zu behandelnden humanen glatten Muskelzellen durch gezielte Anpassung der Formulierung zwischen 200
25 μ M bis 2 mM, insbesondere zwischen 200 μ M bis 1 mM, vorzugeben. Besonders bevorzugt ist es bei einer Formulierung, die Yttrium, Neodym und Zirkonium enthält, die Formulierung derart anzupassen, dass eine Yttriumkonzentration bei 350 bis 550 μ M, eine Neodymkonzentration bei 100 bis 200 μ M und eine Zirkoniumkonzentration bei 10 bis 30 μ M
30 im Bereich der zu behandelnden humanen glatten Muskelzellen liegt. Die genannten Konzentrationsbereiche erscheinen besonders geeignet für eine Restenoseprophylaxe nach

Stentimplantation, da die systemische Substanzabgabe sehr gering ist und daher mit allenfalls einer geringen systemischen Toxizität gerechnet werden muss.

Die tatsächlichen Konzentrationen im lebendem Organismus sind abhängig vom Degradationsverhalten der Formulierung, die wiederum von der konkreten Zusammensetzung der Formulierung abhängt, und dem Diffusionsverhalten der Abbauprodukte im Gewebe. Theoretische Vorhersagen sind hier nur schwer möglich und entsprechende Messungen sind häufig mit großen Messfehlern behaftet. Damit sich die vorgenannten Konzentrationsbereiche in der Umgebung der zu behandelnden humanen glatten Muskelzellen einstellen, sind daher in der Regel noch experimentelle Studien zur Bioresorption der gewählten Formulierung notwendig.

Durch eigene Experimente ist u.a. eine statistisch signifikante Reduktion der Neointimabildung in Schweinen bei Verwendung der Legierung WE43 und dem damit gegebenen Degradationsverhalten (weitgehende Biodegradation innerhalb von 2 Monaten) belegt. Die dort eingesetzten Koronarstents hatten ein Gewicht von 3 mg und enthielten 123 µg Yttrium (4,1 Gew.%), 66 µg Neodym (2,2 Gew.%) und 15 µg Zirkonium (0,5 Gew.%).

Ein dritter Aspekt der Erfindung betrifft Implantate, die eine zumindest bereichsweise Beschichtung aus der vorgenannten erfindungsgemäßen Formulierung aufweisen oder die strukturell in Teilen aus dieser Formulierung bestehen. Ein solches Implantat kann vorzugsweise als endovaskuläres Stützgerüst (Stent) ausgebildet sein.

Eine Verteilung und Masse der Formulierung in einem Stent wird vorzugsweise derart bezogen auf die Länge des Stents vorgegeben, dass ca. 5 bis 30 µg/mm, insbesondere 10 bis 20 µg/mm, Yttrium vorhanden sind. Für Neodym wird dieser Maßgabe vorzugsweise auf ca. 2 bis 20 µg/mm, insbesondere 3 bis 10 µg/mm, und für Zirkonium vorzugsweise auf ca. 0,05 bis 10 µg/mm, insbesondere 0,5 bis 6 µg/mm, festgelegt. Die genannten Bereichsgrenzen erlauben eine pharmakodynamisch günstige lokale Applikation der Wirkstoffe.

Ein vierter Aspekt der Erfindung betrifft die bereits bekannten Elemente oder Kombinationen von Elementen aus der Gruppe Yttrium, Neodym oder Zirkonium, denen noch keine therapeutische Wirkung zugeordnet wurde, als therapeutische Mittel. Insbesondere betrifft dieser Aspekt Legierungen, die ein oder mehrere Elemente aus der Gruppe Yttrium, Neo-

dym oder Zirkonium enthalten. Nach eigenem Kenntnisstand wurde bisher keinem der Elemente / Legierungen eine therapeutische Wirkung zugeordnet. Hinweise auf die anti-proliferative Wirkung einer oder mehrerer der Elemente aus der Gruppe Yttrium, Neodym und Zirkonium, deren Legierungen oder deren Verwendung in pharmazeutischen Formulierungen finden sich im Stand der Technik nicht.

Nachfolgend wird die Erfindung in Ausführungsbeispielen und anhand von dazugehörigen Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

Figur 1 eine Tabelle zur Illustration der Abhängigkeit der Vitalität von arteriellen humanen glatten Muskelzellen von der Konzentration von Yttrium, Neodym oder Zirkonium nach drei Tagen,

Figur 2 eine weitere Tabelle zur Illustration der Abhängigkeit der Proliferation von glatten humanen Muskelzellen von der Konzentration von Yttrium, Neodym oder Zirkonium nach drei Tagen,

Figur 3 eine schematische Darstellung einer Endoprothese in Form eines Stents,

Figur 4 einen typischen Schnitt durch ein Haupt-Koronargefäß des Schweins nach Implantation eines herkömmlichen Stents und

Figur 5 einen typischen Schnitt durch ein Haupt-Koronargefäß des Schweins nach Implantation eines Stent aus dem Werkstoff WE43.

Testung von Yttriumchlorid (YCl_3), Zirkoniumchlorid (ZrCl_4) und Neodymiumchlorid (NdCl_3) in Zellkultur

Den Tabellen der Figuren 1 und 2 liegen Testreihen an arteriellen humanen glatten Muskelzellen mit Konzentration im Bereich von 1 mM bis 1 μM , jeweils für Yttrium, Neodym und Zirkonium zugrunde. Die Versuche wurden wie folgt durchgeführt:

Es wurde die Wirkung von $\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, ZrCl_4 und NdCl_3 auf die Vitalität und Proliferation humaner arterieller glatter Muskelzellen (SMC) untersucht. Es ist davon auszugehen, dass die Elemente in physiologischer Umgebung oxidiert werden und eine Bioresorption

der Seltenerden-Ionen Y^{3+} , Zr^{4+} und Nd^{3+} stattfindet. Getestet wurde in Konzentrationsbereichen von 1 mM bis 1 μ M, jeweils bezogen auf den Gehalt an Seltenerden. Niedrigere Konzentrationen zeigten keine Effekte.

Die Substanzen wurden in Wasser bzw. Ethanol ($ZrCl_4$) gelöst (Stammlösung 0,1 M, jeweils bezogen auf die Konzentration der Seltenerden). Beim Verdünnen in Zellkulturmedium bildete sich bei höheren Konzentrationen Niederschlag, die durch Ultraschallbehandlung reduziert, aber nicht vollständig eliminiert werden konnten. Die hergestellten Eluate wurden mit Primärzell-Kulturen humaner arterieller glatter Muskelzellen (SMC) inkubiert (3 Tage, 37° C). Es wurde die Zellvitalität (MTS-Test) sowie die Zellproliferation (BrdU-Test) untersucht. Dazu wurden Tests analog einer Zytotoxizitätsprüfung nach DIN EN 30993-5 durchgeführt. Die Ergebnisse dieser Tests sind in den Tabellen 1 (Vitalität) und Tabelle 2 (Proliferation) zusammengefasst.

Die Vitalität arterieller humaner glatter Muskelzellen stieg in dem Konzentrationsbereich von 1 μ M bis 100 μ M an. Konzentrationen von > 800 μ M an Neodym und Zirkonium führten zu einem Vitalitätsabfall.

Die Proliferation arterieller humaner glatter Muskelzellen wurde bei Neodymkonzentrationen ≥ 800 μ M zunehmend stark inhibiert. Bereits weitgehende Inhibition der Proliferation war bei Yttriumkonzentrationen von ≥ 800 μ M festzustellen. Bei Zirkoniumkonzentrationen von 200 μ M bis 1 mM lag die Proliferation durchschnittlich bei 44%. Somit zeigten Yttrium und Neodym bei höheren Konzentrationen eine starke Wirkung auf die Proliferation glatter Muskelzellen. Zirkonium hatte eine moderate antiproliferative Wirkung.

Testung von WE43-Eluaten in Zellkultur

Sterilisierte Probenkörper der Legierung WE 43 mit einem Gewicht von ca. 1 mg wurden mit 2 ml Zellkulturmedium bei 37°C im Zellkulturschrank für 13 Tage eluiert, wobei der Probenkörper nur unvollständig in Lösung geht. Anschließend wurden Primärzell-Kulturen humaner arterieller glatter Muskelzellen (SMC) mit 1 ml des Eluats und 1 ml frischen Zellkulturmedium inkubiert (4 Tage, 37° C). Es wurde die Zellvitalität (MTS-Test) sowie die Zellproliferation (BrdU-Test) untersucht. Dazu wurden Tests analog einer Zytotoxizitätsprüfung nach DIN EN 30993-5 durchgeführt.

Die Proliferation glatter Muskelzellen wurde bei Inkubation mit Eluaten der Legierung WE43 im Vergleich zu Kontrollzellen (SMC + Medium) zu 91% inhibiert. Die Zellvitalität der glatten Muskelzellen für die Legierung WE43 lag bei 95%.

Tierversuche am Schwein

5 Figur 3 zeigt eine vaskuläre Endoprothese in Form eines rohrförmigen Stents 10, dessen Grundgerüst aus einer Vielzahl einzelner Stege 12 zusammengesetzt ist. Das Grundgerüst des Stents 10 lässt sich in Längsrichtung in einzelne Stützabschnitte 14 gliedern, die sich jeweils aus ein zick-zack- oder mäanderförmig gefalteten und in Umfangrichtung verlaufenden Stegen 12 zusammensetzen. Das Grundgerüst des Stents 10 wird von mehreren solcher in Längsrichtung aufeinanderfolgender Stützabschnitte 14 gebildet. Die Stützabschnitte 14 sind über Verbindungsstege 16 miteinander verbunden. Jeweils zwei in Umfangsrichtung aneinander benachbarte Verbindungsstege 16 sowie die zwischen diesen Verbindungsstegen 16 einander gegenüberliegenden Teilabschnitte der Stützabschnitte 14 definieren eine Masche 18 des Stents 10. Eine solche Masche 18 ist in Figur 1 hervorgehoben dargestellt. Jede Masche 18 umschließt eine radiale Öffnung der Umfangswandung bzw. des Grundgerüsts des Stents 10.

Jeder Stützabschnitt 14 weist etwa drei bis sechs über den Umfang des Stents 10 gleich verteilte Verbindungsstege 16 auf, die jeweils einen Stützabschnitt 14 mit dem benachbarten Stützabschnitt 14 verbinden. Dementsprechend weist der Stent 10 in Umfangsrichtung zwischen zwei Stützabschnitten 14 jeweils drei bis sechs Maschen auf.

Aufgrund der Faltung der Stege 12 ist der Stent 10 in Umfangsrichtung expandierbar. Dies geschieht beispielsweise mit einem an sich bekannten und hier nicht dargestellten Ballonkatheter, der an seinem distalen Ende einen mittels eines Fluids expandierbaren Ballon aufweist. Der Stent 10 ist im komprimierten Zustand auf den deflatierten Ballon aufgebracht. Mit Expansion des Ballons werden sowohl der Ballon als auch der Stent 10 aufgeweitet. Anschließend kann der Ballon wieder deflatiert werden und der Stent 10 löst sich von dem Ballon. Auf diese Weise kann der Katheter gleichzeitig dem Einführen des Stents 10 in ein Blutgefäß und insbesondere in ein verengtes Herzkranzgefäß sowie zum Expandieren des Stents an diesem Ort dienen.

Das Grundgerüst des in Figur 3 dargestellten Stents 10 besteht aus der biodegradierbaren Magnesiumlegierung WE43 mit folgender Formulierung:

Zirkonium: 0,53 Gew.%

Yttrium: 4,1 Gew.%

5 Neodym: 2,2 Gew.%

Andere: <0,4 Gew.%

Magnesium: Rest auf 100 Gew.%.
10

Nimmt man für einen 10 mm langen Stent aus WE 43 das Gewicht von 3 mg an, enthält er ca. 123 µg / 1.384 µM Yttrium (4,1 Gew.%), ca. 66 µg / 458 µM Neodym (2,2 Gew.%) und ca. 15 µg / 164 µM Zirkonium (0,5 Gew.%). Pro mm Stentlänge ergibt sich eine maximale Freisetzung von 12,3 µg / 138,4 µM Yttrium, 6,6 µg / 45,8 µM Neodym und 1,5 µg / 16,4 µM Zirkonium.

15 In Tierversuchen am Schwein wurden Stents aus vorgenannter Magnesiumlegierung mit herkömmlichen Siliziumkarbid beschichteten Stents mittels Koronarangiographie und morphometrischer Auswertung histologischer Schnittpräparate verglichen. Dazu wurden herkömmliche Stents aus medizinischem Edelstahl mit einer passiven Siliziumkarbidbeschichtung und Stents aus WE43 in alle drei Koronarien von Schweinen implantiert. Nach vier und acht Wochen erfolgte jeweils eine quantitative Kontrollangiographie (QCA), wobei der Abbau beim biodegradierbaren Stent im Schwein nach etwa 8 Wochen weitestgehend abgeschlossen war. Nach 8 Wochen wurden zudem Herzpräparate der Tiere zur histologischen Aufarbeitung angefertigt.
20

Die Ergebnisse der Koronarangiographie und histologischen Schnittpräparate belegen einen deutlichen Trend hin zu einer Verringerung der Flächenstenose bei Einsatz von WE43. Die Histologie zeigte ein weitgehend einheitliches Bild in bezug auf die Neointimbildung nach acht Wochen. Dabei erwiesen sich die Magnesiumimplantate als weniger proliferativ als die Kontrollimplantate. So wurde eine durchschnittliche Neointimflächenbildung von 1,23 mm² bei Einsatz von WE43 im Vergleich zu 2,9 mm² bei einem herkömmlichen Implantat festgestellt.
25

In der Figur 4 ist ein typischer Schnitt durch ein Koronargefäß eines Schweins bei Implantation eines herkömmlichen Stents mit Siliziumkarbidbeschichtung nach acht Wochen dargestellt, während Figur 5 einen entsprechenden histologischen Schnitt für ein Implantat auf Basis von WE43 wiedergibt. Deutlich wird, dass Neointimabildung, die durch
5 den morphometrischen Querschnitt der Neointimaflächen nach acht Wochen abschätzbar ist, etwa um den Faktor 2 bei Einsatz von WE43 gemindert ist. Der Effekt scheint im wesentlichen durch die bei der Degradation des Stents in die Gewebsumgebung freigesetzten Rückstände bedingt zu sein, die wiederum Yttrium, Neodym und Zirkonium beinhalten.

Patentansprüche

1. Verwendung eines oder mehrerer der Elemente aus der Gruppe Yttrium (Y), Neodym (Nd) oder Zirkonium (Zr) zur Herstellung einer die Proliferation von humanen glatten Muskelzellen hemmenden pharmazeutischen Formulierung.
- 5 2. Verwendung der pharmazeutischen Formulierung nach Anspruch 1 zur Hemmung der Proliferation humaner glatter Muskelzellen im Bereich sklerotischer, insbesondere atherosklerotischer Läsionen.
3. Verwendung nach den Ansprüchen 1 oder 2 zur lokalen Restenoseprophylaxe nach Stentimplantation.
- 10 4. Pharmazeutische Formulierung enthaltend eines oder mehrere der Elemente aus der Gruppe Yttrium (Y), Neodym (Nd) oder Zirkonium (Zr).
5. Formulierung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung zur intravaskulären Freisetzung nach Implantation in ein vaskuläres Gefäß angepasst ist.
- 15 6. Formulierung nach den Ansprüchen 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung einen zumindest weitestgehend biodegradierbaren Träger umfasst.
7. Formulierung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger eine Legierung, insbesondere Magnesium-, Eisen- oder Wolframlegierung, ist.
- 20 8. Formulierung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass der Träger ein bioresorbierbares Polymer ist und eines oder mehrere der Elemente aus der Gruppe Y, Nd oder Zr in Form von Pulvern oder Mikropartikeln in das Polymer eingebettet sind.
- 25 9. Formulierung nach einem der Ansprüche 4 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung Y in einem Mengenanteil von 0,1 bis 10 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, enthält.

10. Formulierung nach einem der Ansprüche 4 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung Nd in einem Mengenanteil von 0,1 bis 5 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, enthält.

5 11. Formulierung nach einem der Ansprüche 4 bis 10, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung Zr in einem Mengenanteil von 0,1 bis 3 Gew.%, bezogen auf das Gesamtgewicht der Formulierung, enthält.

10 12. Formulierung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung eine Magnesiumlegierung ist und Y im Bereich von 3,7 bis 5,5 Gew.%, Seltene Erden ohne Y im Bereich von 1,5 bis 4,4 Gew.% und Restelemente < 1 Gew.% enthält.

13. Formulierung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung eine Magnesiumlegierung ist und Y im Bereich von 3,7 bis 5,5 Gew.%, Nd im Bereich von 1,8 bis 2,7 Gew.% und Zr im Bereich von 0,2 bis 1,2 Gew.% enthält.

15 14. Formulierung nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass die Magnesiumlegierung WE43 (W25/EP5M) ist.

15. Formulierung nach einem der Ansprüche 4 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung Y enthält und derart angepasst ist, dass eine Yttriumkonzentration im Bereich der zu behandelnden humanen glatten Muskelzellen zwischen 200 μ M bis 2 mM, insbesondere zwischen 800 μ M bis 1 mM, liegt.

20 16. Formulierung nach einem der Ansprüche 4 bis 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung Nd enthält und derart angepasst ist, dass eine Neodymkonzentration im Bereich der zu behandelnden glatten Muskelzellen zwischen 600 μ M bis 2 mM, insbesondere zwischen 800 μ M bis 1 mM, liegt.

25 17. Formulierung nach einem der Ansprüche 4 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung Zr enthält und derart angepasst ist, dass eine Zirkoniumkonzentration im Bereich der zu behandelnden glatten Muskelzellen zwischen 200 μ M bis 2 mM, insbesondere zwischen 200 μ M bis 1 mM, für liegt.

18. Formulierung nach einem der Ansprüche 4 bis 14, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung Y, Nd und Zr enthält und angepasst ist eine Yttriumkonzentration zwischen 350 bis 550 μM , eine Neodymkonzentration zwischen 100 bis 200 μM und eine Zirkoniumkonzentration zwischen 10 bis 30 μM im Bereich der zu behandelnden glatten Muskelzellen liegt.

19. Implantat mit einer Beschichtung oder einem Bestandteil aus einer Formulierung nach einem der Ansprüche 4 bis 18.

20. Implantat nach Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, dass das Implantat ein endovaskuläres Stützgerüst, insbesondere ein Stent ist.

21. Implantat nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass ca. 5 bis 30 μg Yttrium, insbesondere 10 bis 20 μg Yttrium, bezogen auf 1 mm Stentlänge, vorhanden sind.

22. Implantat nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass ca. 2 bis 20 μg Neodym, insbesondere 3 bis 10 μg Neodym, bezogen auf 1 mm Stentlänge, vorhanden sind.

23. Implantat nach Anspruch 20, dadurch gekennzeichnet, dass ca. 0,05 bis 10 μg Zirkonium, insbesondere 0,5 bis 6 μg Zirkonium, bezogen auf 1 mm Stentlänge, vorhanden sind.

24. Legierung enthaltend ein oder mehrere Elemente aus der Gruppe Yttrium (Y), Neodym (Nd) oder Zirkonium (Zr) als therapeutisches Mittel.

25. Yttrium (Y), Neodym (Nd) oder Zirkonium (Zr) als therapeutische Mittel.

1/4

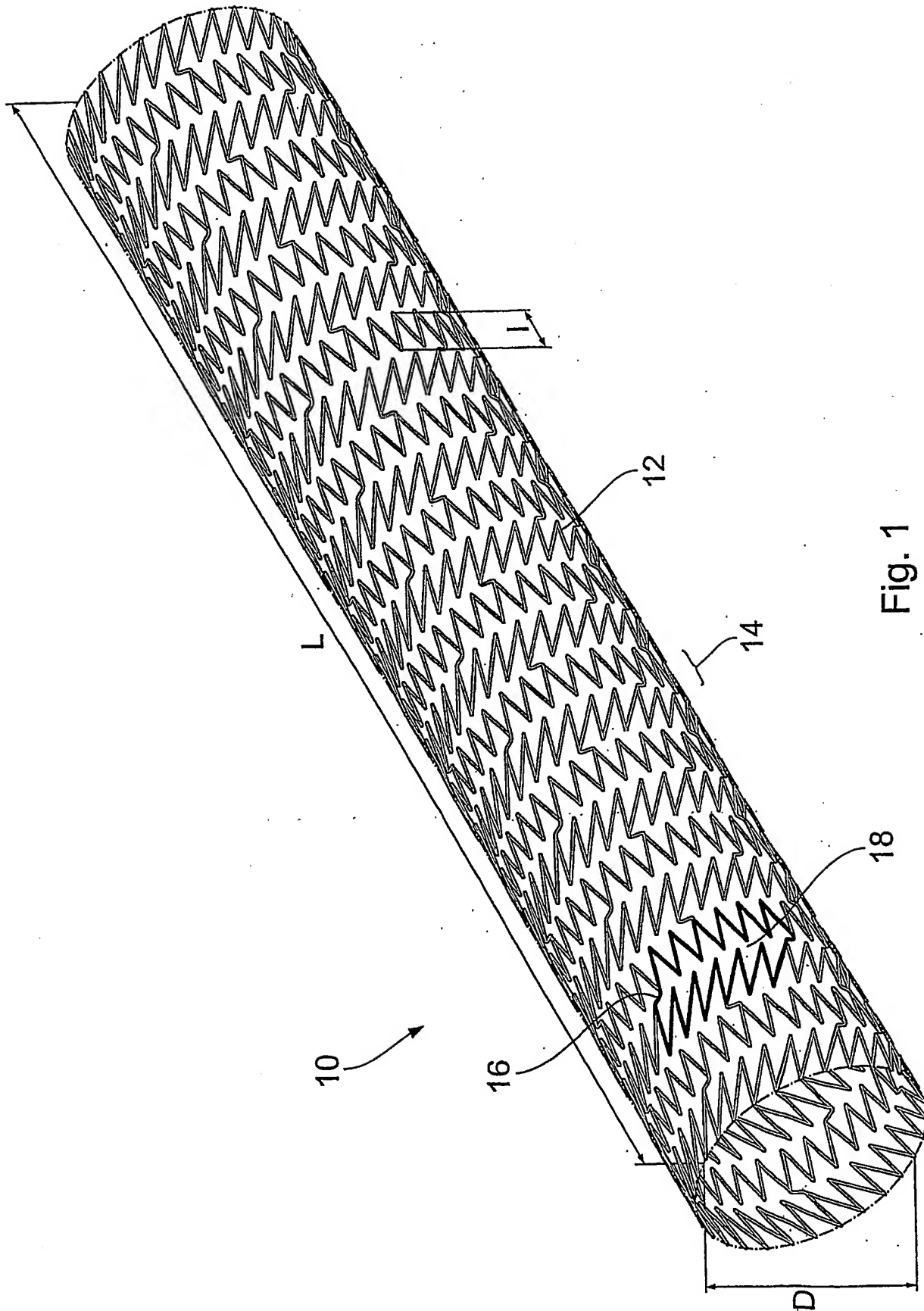


Fig. 1

2/4

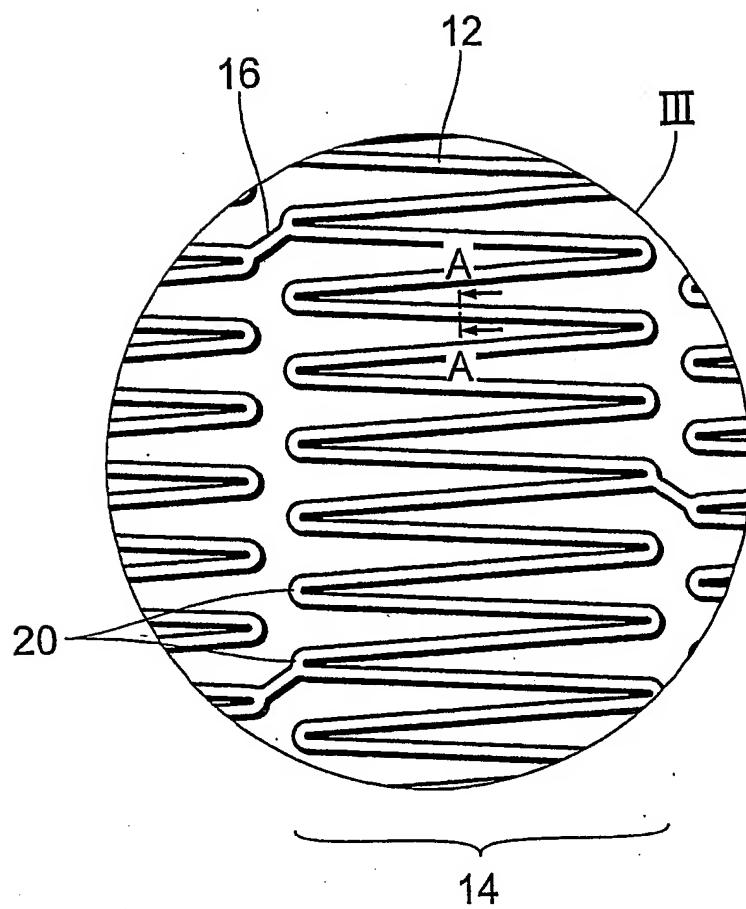


Fig. 2

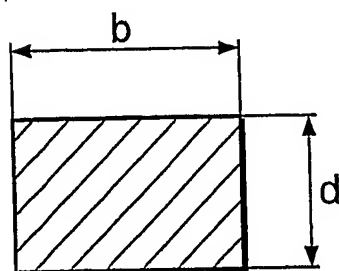


Fig. 3

3/4

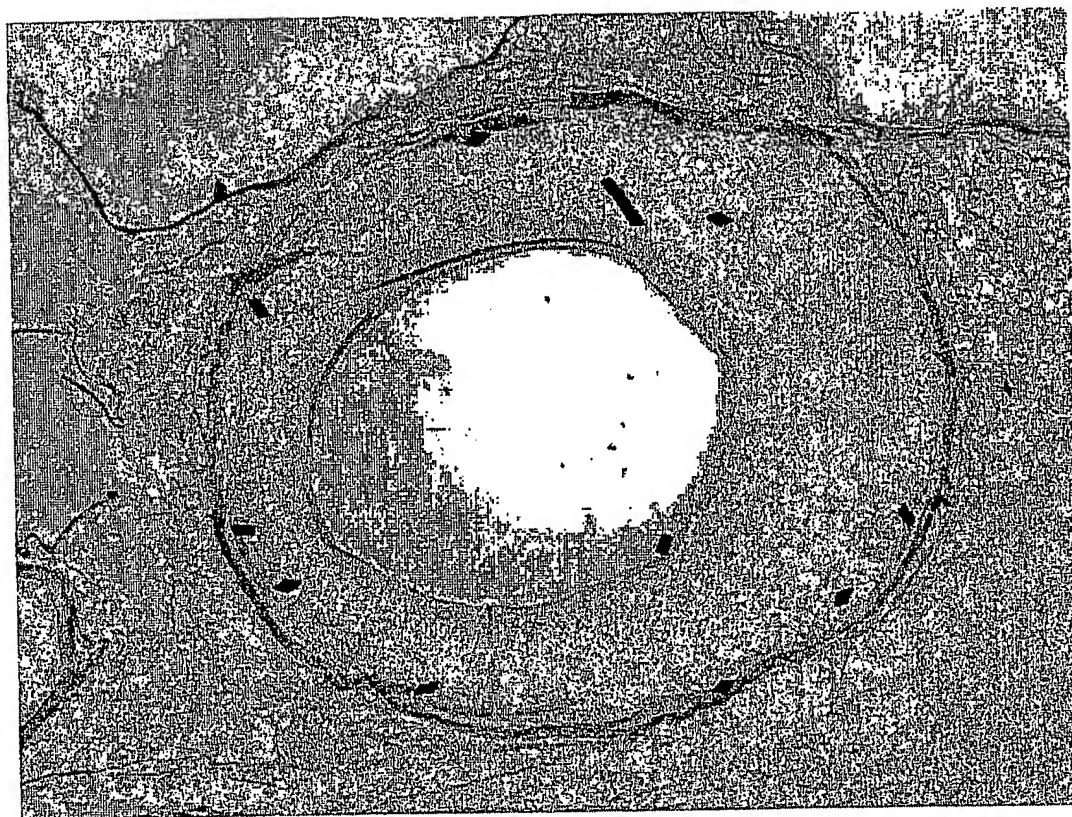


Fig. 4

4/4

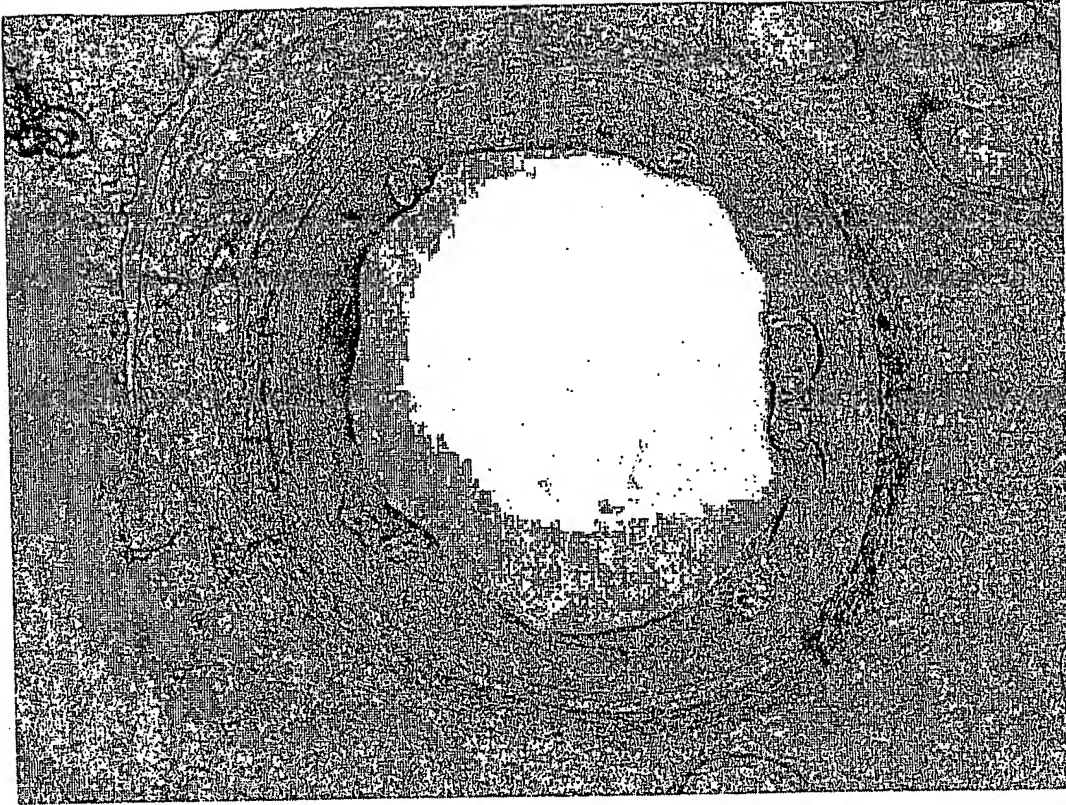


Fig. 5

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record.**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.